

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pathologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur G. GABBIANI

FIBROMATOSE MULTIFOCAL AGRESSIVE A MYOFIBROBLASTES

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Gérald d'ANDIRAN

de

GENEVE

Thèse No 3719

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1979

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pathologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur G. GABBIANI

FIBROMATOSE MULTIFOCAL AGRESSIVE A MYOFIBROBLASTES

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Gérald d'ANDIRAN

de

GENEVE

Thèse No 3719

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1979

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Giulio Gabbiani, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 24 janvier 1979

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3719.



Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au professeur G. Gabbiani qui m'a donné la possibilité d'aborder quelques aspects de la recherche en ultrastructure et en immunofluorescence, et qui par là même est à l'origine de ce travail. Je le remercie vivement d'en avoir dirigé l'élaboration.

J'adresse mes remerciements au professeur R. Lattes (Columbia University, New York) qui a bien voulu examiner l'ensemble des documents.

La réalisation de cette thèse a bénéficié de la collaboration de Mlle J. Stalder du Laboratoire des autopsies, de celle de Mlle M.-C. Clottu et M. Flohr du Laboratoire de microscopie électronique, de celle de Mrs E. Denking et J.-C. Rumbeli du Laboratoire de photographie et de celle de Mme M.-M. Rossire du secrétariat. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude.

INTRODUCTION

Le tissu conjonctif est largement réparti dans le corps humain. Formé d'une trame fibrocellulaire variable et d'une substance fondamentale, il est le constituant des structures de soutien. A ses activités physiologiques multiples correspondent des processus pathologiques de fréquence, d'histogénèse et de pronostic différents tels que tissus de contraction et de granulation⁵⁹, fibromatoses "rétractiles" (chéloïdes, maladie de Dupuytren^{22,45}, de Ledderhose⁴⁶, de La Peyronie⁵⁸ et des coussinets des phalanges⁴⁷), tumeurs fibroblastiques bénignes^{90,91} (fibrome, fasciite nodulaire^{1,67}, tumeur desmoïde³¹; fibromatose congénitale généralisée^{18,78}, juvénile⁸⁹, agressive^{52,81} et postradiation⁹⁹) et malignes (fibrosarcome^{68,88}, histiocytome fibreux malin et dérivés^{19,44,64,84}), maladies systémiques (fibrosclérose multifocale^{11,57,95}, sclérodermie^{8,14}).

D'origine épithéliale et conjonctive, la plèvre connaît également des processus fibreux (fibrose^{30,60}, fibrothorax⁴), tumoraux bénins (mésothéliome fibreux localisé^{17,80}, fibromes^{53,77} et tumeurs fibreuses localisées³⁷) et malins (mésothéliome fibreux diffus^{32,72}, fibrosarcome intrapulmonaire avec attache pleurale³⁴), ainsi qu'une fibrose lors de maladies systémiques (fibrosclérose multifocale^{7,82}, sclérodermie¹⁴). La tumeur pleurale primaire la plus répandue est le mésothéliome⁴⁸. Contrairement à la conception habituelle, son potentiel malin est élevé particulièrement en ce qui concerne le type diffus^{12,51,61,65,73}. Le diagnostic différentiel avec une atteinte secondaire de la plèvre est peu aisé^{9,34,35,55,56,94}. L'examen en microscopie électronique est devenu important dans la distinction entre mésothéliome fibreux et fibrosarcome, confirmant entre autre la constance d'éléments épithéliaux dans le premier cas et conjonctifs dans le second.

De nombreuses études permettent de dégager les caractéristiques ultrastructurales du mésothéliome : microvillosités extracellulaires partant de la paroi^{15,74,87,93,97}, polarité cellulaire avec agencements intercellulaires en fentes (dilatation d'un espace intercellulaire) ou cryptes (formation d'une cavité par conjonction d'espaces intercellulaires^{15,62,87,93,97}), microfilaments intracytoplasmiques à condensation aperiodique^{15,87,97}, contacts entre la cellule et le collagène périphérique avec interruption fréquente ou duplication de la membrane basale^{43,87,93,97}. D'une catégorie de

mésotéliomes à l'autre (mésotéliome fibreux, épithélial ou mixte), ces caractéristiques sont variables. Les différences portent sur la concentration des microvillosités, sur l'aspect architectural plutôt stratifié, adénoïde ou tubulaire, et sur la disposition de la membrane basale. En plus des éléments évoqués, la présence de granules de glycogène^{15,93,97}, de vacuoles⁹³, de tonofilaments^{87,93} et de jonctions intercellulaires^{43,62,87,97} témoigne de l'origine épithéliale du mésotéliome et sert d'élément différentiel par rapport aux tumeurs qui, d'origine conjonctive par exemple, ne présentent pas ces caractéristiques. Quelques auteurs suggèrent une nouvelle classification des tumeurs pleurales fibreuses réservant logiquement le terme de mésotéliome fibreux aux seuls processus renfermant des éléments mésotéliaux démontrés³⁷.

Dans la catégorie fibreuse du mésotéliome, les cellules sont connues pour ressembler en microscopie optique aux fibroblastes (structure fusiforme avec cytoplasme et noyau allongés, trame collagène péricellulaire). En microscopie électronique, c'est dans les formes peu différenciées (absence notamment de structures jonctionnelles intercellulaires, de microfilaments intracytoplasmiques et de membrane basale) - et mises à part les microvillosités - que l'on retrouve certains aspects du fibroblaste^{62,87,97}. Dans le fibrosarcome, quatre degrés de différenciation tissulaire ont été constatés en microscopie optique, se rapportant aux modifications du rapport cellule-stroma⁶⁸. En microscopie électronique la plupart des cellules offrent les caractéristiques d'un fibroblaste : cytoplasme allongé avec réticulum endoplasmique riche en citernes, appareil de Golgi développé, rareté des connexions intercellulaires, espace intercellulaire contenant du collagène^{33,39,66}. Bien que des myofilaments aient parfois été constatés^{13,39}, la description de myofibroblastes est rare^{10,86}; la majorité des observations de fibrosarcomes ne mentionnent pas ces cellules^{98,99}.

Le myofibroblaste, rappelons-le, est un fibroblaste qui a acquis certains caractères de la musculature lisse²⁴. Sous divers stimuli (inflammatoires²⁸, expérimentaux²³, traumatiques⁹⁸), il développe un système contractile formé de faisceaux de microfilaments intracytoplasmiques. Disposés le long du grand axe de la cellule, ces faisceaux renferment des zones denses aux électrons correspondant aux "corps denses" ("dense bodies") du muscle lisse⁷⁶. Il a été démontré en immunofluorescence que ces microfilaments correspondent à de l'acto-myosine^{25,38,54}. Des déformations nucléaires apparaissent sous

la forme de strictures ou édentations, caractéristiques des cellules en contraction^{24,76}. D'importantes différenciations de surface permettent les connexions intercellulaires (gap junctions) ou avec le stroma (hémidesmosomes)^{24,76}. Décrits initialement dans le tissu de granulation²⁰ et les fibromatoses rétractiles^{22,24,58}, les myofibroblastes ont par la suite été observés dans d'autres circonstances^{10,86,96} mais surtout dans les processus bénins^{6,75,79,98,99}.

A notre connaissance, aucune étude en immunofluorescence n'a jusqu'ici tenté d'établir une correspondance éventuelle entre l'existence de microfilaments intracytoplasmiques dans les atteintes néoplasiques de la plèvre (mésothéliome en particulier) et l'acto-myosine, alors que cela a été le cas dans d'autres types de tumeurs (carcinomes du sein^{29,63}, de la peau²⁹, de la sphère ORL²⁹; sarcome synovial²¹). Le rôle contractile de ces protéines a été suggéré dans les mouvements de cellules non musculaires eucaryotiques^{2,16,66}. La mise en évidence de protéines contractiles dans les cellules néoplasiques - en comparaison des taux inférieurs observés dans les mêmes cellules mais bénignes - est en faveur d'une composante mécanique de l'infiltration^{29,63,92}. Au niveau de la plèvre le même phénomène pourrait exister.

Un cas d'autopsie macroscopiquement compatible avec un mésothéliome diffus nous a donné l'occasion d'approcher ce problème. Or en confrontant nos résultats - examen macroscopique, microscopies optique et électronique, immunofluorescence -, nous allons mettre en évidence un processus inhabituel, en marge de toute la pathologie du tissu conjonctif.

OBSERVATION CLINIQUE

Il s'agit d'une patiente âgée de 64 ans - cafetière de profession, non fumeuse, non éthylique - souffrant épisodiquement d'une lithiase vésiculaire. Depuis décembre 1975, elle est sujette à des douleurs inexplicables de l'hémithorax droit irradiant dans le membre supérieur droit. Hospitalisée le 30 janvier 1976, cette patiente se plaint d'une fatigue inhabituelle, d'une anorexie, d'une dyspnée marquée et surtout d'une recrudescence de la symptomatologie douloureuse.

A l'admission, l'examen physique révèle un état général conservé, une température de $37,7^{\circ}$, une tension artérielle humérale de 140/80, un pouls régulier d'une fréquence de 80/min. Au status pulmonaire, on met en évidence une matité des 3/4 de la plage droite avec une diminution des vibrations vocales et un murmure vésiculaire lointain. Le cliché du thorax confirme un épanchement pleural droit remontant quasiment jusqu'au sommet. Parmi les résultats de laboratoire, mentionnons une accélération de la vitesse de sédimentation à 74/119, une leucocytose de 9.550 par mm^3 avec déviation gauche, une phosphatase alcaline d'origine hépatique de 55 U/l. Les autres valeurs de l'hémogramme et du chimisme sanguin sont dans les limites de la norme; la recherche de cellules LE est négative de même que le test au Latex et le facteur antinucléaire. Le Mantoux est positif à 100 unités.

Une ponction pleurale évacuatrice objective un liquide peu hémorragique de type exsudat (protéines à 38 g/l; 1000 globules blancs par mm^3 avec 22% de polynucléaires, 63% de lymphocytes, 8% de monocytes, 5% d'éosinophiles, 2% de plasmocytes) dont l'examen cytologique est négatif; l'histologie de la biopsie pleurale correspond à une pleurésie chronique non spécifique. A la bronchoscopie, on note une sténose extrinsèque sagittale du tronc intermédiaire ainsi que des bronches lobaires moyenne et inférieure sans lésion évocatrice de néoplasie; cytologie et recherche de bacilles de Koch sont négatives. Motivée par une hépatomégalie visible à la scintigraphie hépatique, une première ponction-biopsie du foie est effectuée dont l'histologie ne révèle qu'une stéatose avec traces de fibrose.

Devant la récidive persistante de l'épanchement pleural et l'absence d'amélioration radiologique même après ponction, l'impression qui demeure est celle d'un processus tumoral alors que les investigations n'ont apporté aucune étio-
logie (biopsies pleurales répétées et cytologies sans éléments nouveaux).

Dans l'évolution on assiste à une perte pondérale de 6 kg en 3 semaines ainsi qu'à une aggravation de la dyspnée. Au gril costal droit et au scintigramme osseux on observe plusieurs anomalies évoquant un processus ostéolytique. Une biopsie chirurgicale du 8ème espace intercostal est pratiquée le 22.4.1976, objectivant une lésion dont l'histologie est compatible avec le diagnostic de tumeur desmoïde. A lui seul ce type de tumeur bénigne n'explique ni l'atteinte de l'état général, ni les épanchements pleuraux répétés, ni l'hépatomégalie. Une radiothérapie à visée antalgique est

instaurée au niveau de la ceinture scapulaire et de l'hémithorax supérieur droit (5 séances du 30 avril au 6 mai 1976, 300 rads par champ et par séance; 2 champs, 1500 rads au total). De petits nodules hépatiques (1 à 2 cm de diamètre) sont confirmés par laparoscopie le 7 mai 1976 mais l'histologie de la nouvelle biopsie hépatique ne révèle paradoxalement qu'une importante réaction fibreuse sans aucune cellule maligne. Parmi les examens de laboratoire, à signaler une élévation marquée des alpha-1 globulines et des IgA, une accélération de la vitesse de sédimentation à 120/141, une phosphatase alcaline à 120 U/l d'origine hépatique.

Parallèlement à une dégradation impressionnante de l'état général, on observe la présence d'une boursoufflure des espaces intercostaux à droite, une augmentation de l'hépatomégalie ainsi que l'apparition d'une nodosité pré-trachéale. Le décès survient le 1er juin 1976, 4 mois après le premier jour d'hospitalisation et moins de 6 mois après le commencement des douleurs.

MATERIEL ET METHODES

1. Autopsie (A516/1976)

Le corps est conservé à la température ambiante (18-21⁰) et l'autopsie pratiquée deux heures après le décès.

2. Histologie courante

Des prélèvements sont effectués au niveau de tous les parenchymes puis fixés en formol. Inclus en paraffine, ils sont coupés à 5 µm. Colorations : hématoxyline-éosine, Van Giesen, Weigert, trichrome Masson, Gomori, bleu Alcian, Hyaluronidase.

3. Microscopie électronique

Les petits cubes de tissu (espaces intercostaux, périphérie pulmonaire basale et apicale, foie) sont fixés pendant 5 heures en glutaraldéhyde à 3% dans un tampon de cacodylate à pH 7,2 - 7,4. Par la suite, postfixation dans une solution de 1% de tétraoxide d'osmium (OsO₄) en tampon de collidine à pH 7,3 - 7,4. Déshydratation dans l'alcool puis inclusion dans Epon 812.

Coupes semi-fines de 1 μ m environ par ultramicrotome, colorées au bleu de méthylène et azur II. Sections fines montées sur grilles, colorées à l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb, puis recouvertes d'une mince couche de carbone. Examen au microscope électronique Philips 300.

4. Immunofluorescence

Les anticorps utilisés consistent en autoanticorps humains antiactine (AAA) obtenus à partir de deux patients souffrant d'hépatite chronique agressive. Leurs titres, testés sur la musculature lisse intestinale du rat, sont de 1:1280 et de 1:640 respectivement. Les coupes de tissu au cryostat (4 μ m d'épaisseur) sont imprégnées du sérum contenant les anticorps, puis d'une fraction IgG d'antisérum anti-IgG humaines en provenance de la chèvre conjuguée à la fluoresceine. Cette technique indirecte est connue pour occasionner fréquemment un arrière-plan de fluorescence lorsque les AAA humains sont utilisés sur les tissus humains. Pour éviter cet inconvénient, la fraction de gammaglobuline sérique humaine contenant les AAA est isolée par précipitation avec du sulfate d'ammonium à 33% de saturation, puis conjuguée à de la rhodamine. Les coupes sont alors colorées directement avec cette fraction conjuguée.

EXAMEN MACROSCOPIQUE

L'hémithorax droit est occupé par une volumineuse masse blanchâtre, de consistance fibreuse et homogène, qui engaine le poumon droit (à l'exception de la région paravertébrale), s'accompagne d'un petit épanchement cloisonné et rétracte le médiastin vers la droite. On observe une infiltration de tissu anormal dans la musculature intercostale et pectorale, ainsi que dans la face thoracique droite du diaphragme. Le "bloc" pulmonaire est dégagé de la paroi suivant un plan de clivage le plus anatomique possible (plèvres en partie fusionnées ou non reconnaissables), puis séparé de l'extension médiastinale; l'ensemble pèse 1400 g. A la tranche de section, la masse est d'épaisseur régulière (3-4 cm) et d'apparence non nodulaire. Localisée en périphérie du poumon, elle entraîne une atélectasie des trois lobes (Fig. 1).

Le médiastin est lui aussi touché, avec compression de tous les troncs artério-veineux, sténose de la bronche souche droite jusqu'aux ramifications lobaires et engainement de la face adjacente du péricarde. A l'exception de petites irrégularités blanchâtres (surfaces d' 1 à 2 cm^2) visibles sur l'épicaide et d'une athérosclérose coronarienne diffuse, le coeur est normal (poids : 350 g). Le poumon gauche est indemne (poids : 320 g).

Les organes suivants sont atteints : le foie, le pancréas, la rate, le rein gauche, la thyroïde (lobe droit), la surrénale droite (tissu adipeux péricortical).

Le foie est globalement augmenté de volume; il pèse 2400 g. Sa surface est irrégulière, entrecoupée de petites masses rondes et blanchâtres (3-15 mm de diamètre), consistantes et non nécrosées. A la tranche de section, le parenchyme attenant à ces formations est non infarci ou abcédé. La vésicule biliaire renferme de nombreux calculs; sa paroi est épaissie. Le canal cystique n'est pas perméable.

Le pancréas présente en quelques endroits un discret épaississement blanchâtre des septa interlobulaires à l'exclusion de toute autre anomalie. Quant à la rate, le rein gauche et la thyroïde, on y retrouve le même genre de petites formations que dans le foie, mais dans une proportion infime; par ailleurs ces organes sont de taille et de consistance normales.

HISTOLOGIE COURANTE

Le tissu macroscopiquement pathologique est composé de cellules fusiformes monomorphes - sans atypie, sans mitoses, sans cellules géantes - et d'une trame très abondante de collagène. L'organisation de l'ensemble correspond à des faisceaux fibrocellulaires avasculaires, non inflammatoires ou nécrosés (Fig. 3); en plusieurs endroits apparaissent des plages de hyalinisation (espaces intercostaux*, périphérie pulmonaire, péricarde).

Dans le poumon droit on observe le tissu décrit sur toute la périphérie, à l'intérieur du parenchyme et parmi les structures conjonctives préexistantes.

*Tous ces aspects ont déjà été relevés dans la biopsie chirurgicale du 22.4.76.

La circonférence pulmonaire (plèvres irrégulièrement fusionnées) consiste en une bande fibrocellulaire dense; les travées intralobulaires qui la touchent sont épaissies (Fig. 2). En plusieurs endroits le parenchyme est envahi par le tissu fibreux et les hémorragies intraalvéolaires sont fréquentes; les structures restent toutefois reconnaissables (Fig. 4). La trame fibrocellulaire se retrouve tout aussi bien sur le pourtour des vaisseaux qu'à l'intérieur de leur lumière; les parois (lames élastiques en particulier) sont partout intactes et il n'y a aucune inflammation (Fig. 5a). A l'exception de la bronche souche droite et d'un petit segment en amont, l'arbre bronchique est normal.

Dans le foie les multiples formations blanchâtres correspondent au même tissu. Il s'agit d'une réelle infiltration s'effectuant sans que la délimitation avec le parenchyme restant soit toujours nette. Elle s'étend à partir des veines centrolobulaires et des espaces portes. A l'image de ce qui est constaté dans le poumon on retrouve l'élément fibrocellulaire à l'intérieur d'anciennes veines centrolobulaires, sans destruction du conjonctif pariétal; l'obstruction de la lumière est par contre totale (Fig. 5b).

Dans le pancréas, plusieurs septa interlobulaires sont épaissis. Ils contiennent des cellules fusiformes et surtout une quantité accrue de collagène. Partant de ces déformations s'ébauche une infiltration fibrocellulaire à l'intérieur du parenchyme (Fig. 6). Ce phénomène semble encore plus achevé dans les espaces intervésiculaires de la thyroïde, où les lobules infiltrés sont remplis par le tissu fibreux et distendus. Au niveau de la rate, le tissu forme un lacis fibrocellulaire superposé aux trabécules de conjonctif. Dans le petit nodule du rein gauche, le tissu pathologique est interstitiel et comprime les néphrons; il n'y a pas d'inflammation. Les atteintes de l'épicaarde consistent en de simples dépôts fibrocollagènes n'infiltrant pas le myocarde.

ETUDE EN ULTRASTRUCTURE ET IMMUNOFLUORESCENCE

1. Microscopie électronique

Au niveau des prélèvements effectués dans les espaces intercostaux et la périphérie pulmonaire, nous observons des cellules allongées, dispersées

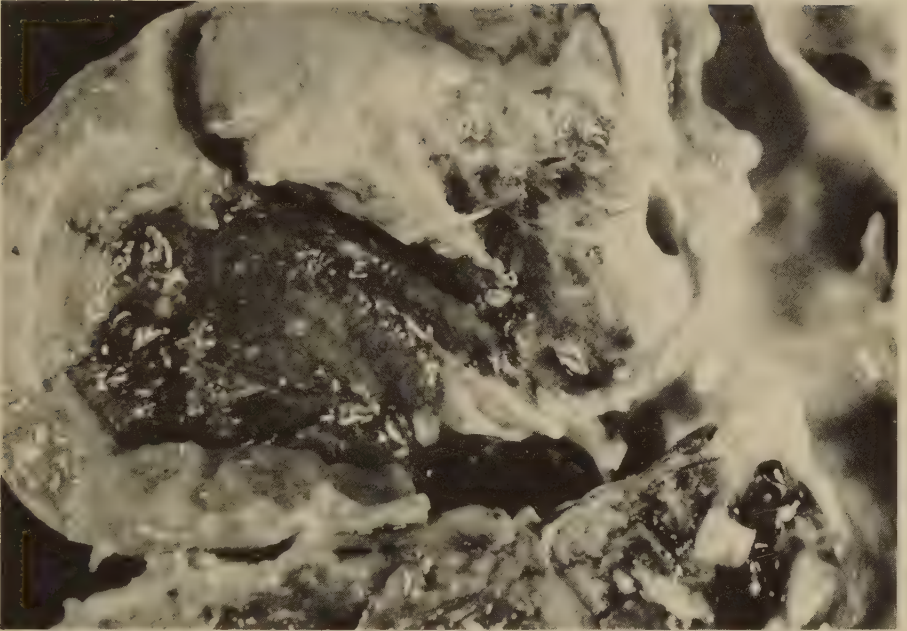


Figure 1.- Poumon droit, tranche de section au niveau des lobes supérieur et moyen. Masse blanchâtre homogène, d'épaisseur régulière, disposée en périphérie du poumon. Atélectasie du parenchyme.

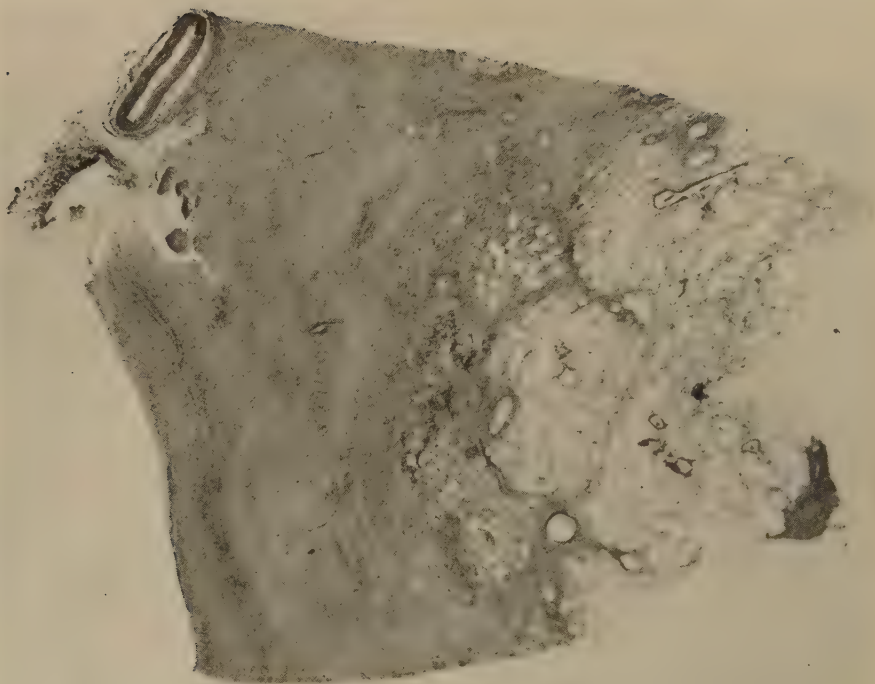


Figure 2.- Coupe en périphérie du poumon, détail topographique. Tissu pathologique situé de part et d'autre des plèvres avec épaissement de toute la circonférence pulmonaire et des travées intralobulaires adjacentes. Prédominance de collagène (trichrome Masson, x 6).

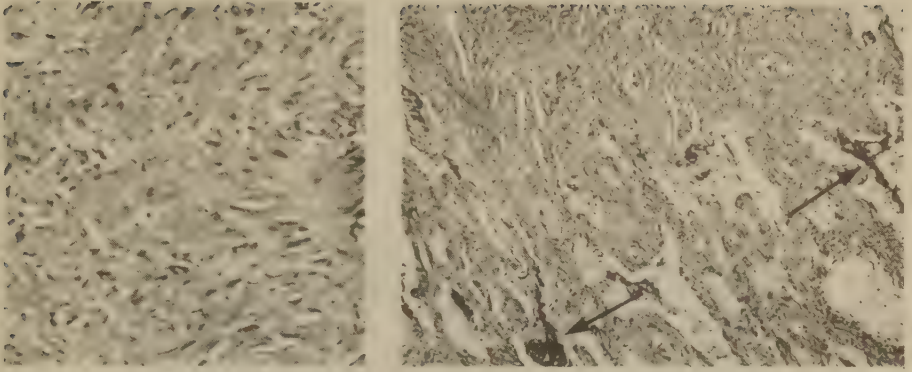


Figure 3.- Tissu composé de cellules fusiformes monomorphes, trame collagène très importante. Absence de mitoses, d'atypie ou de cellules géantes (trichrome Masson, x 400).

Figure 4.- Parenchyme pulmonaire périphérique, progressivement envahi par du tissu fibrocellulaire. Epaississement des septas, hémorragies intraalvéolaires (flèche) (trichrome Masson, x 250).

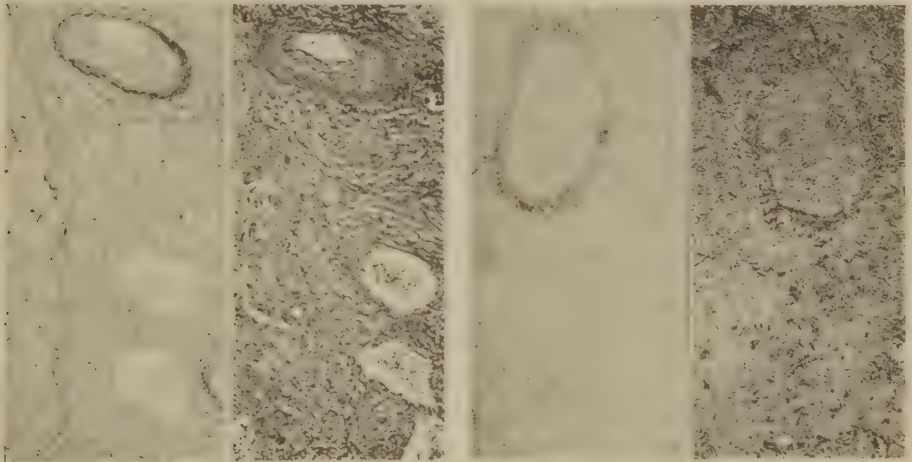


Figure 5a.- Parenchyme pulmonaire. Trame fibrocellulaire sur le pourtour de petits vaisseaux et à l'intérieur de leur lumière, sans destruction des structures préexistantes. Artère avec lame élastique bien conservée (Weigert à G., trichrome Masson à D., x 180).

Figure 5b.- Parenchyme hépatique. Obstruction complète d'une veine centrolobulaire, avec préservation des structures. (Weigert à G., trichrome Masson à D., x 180).

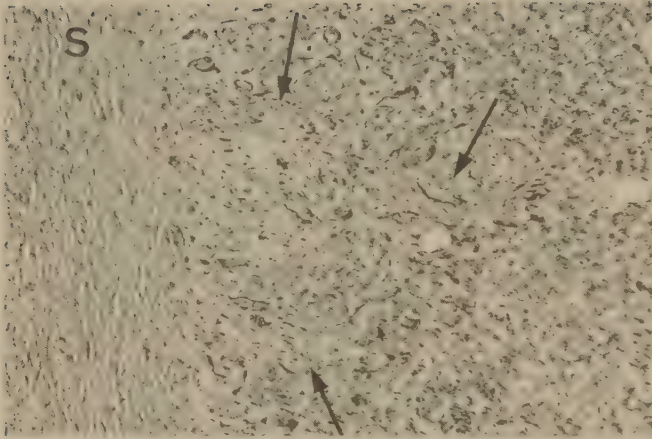


Figure 6.- Parenchyme pancréatique. Epaissement d'un septum interlobulaire (S) contenant quelques cellules fusiformes et une trame collagène accrue. Infiltration fibrocellulaire adjacente à ce septum, avec ramifications en petits amas cellulaires (flèches) (trichrome Masson, x 300).

dans une trame de collagène très abondante et désordonnée; leurs noyaux présentent des plis profonds, leurs cytoplasmes contiennent un reticulum endoplasmique avec de nombreuses citernes. La configuration générale suggère parfois des torsions frappantes; les cellules perdent leur caractère rectiligne mais conservent toutes les particularités déjà décrites ainsi que leurs jonctions cellulaires (Fig. 7). A l'intérieur de leur cytoplasme on discerne des faisceaux de microfilaments ainsi que des microtubules.

Dans les prélèvements du foie, on retrouve les mêmes éléments cellulaires : strictures des noyaux, microfilaments intracytoplasmiques. On relève la présence de "corps denses" ("dense bodies") intrafilamenteux (Fig. 8), d'une membrane basale appliquée à la surface de la cellule ainsi que de petites zones denses bordant le plasmalemme et constituant une sorte d'hémidesmosome. Les jonctions cellulaires sont souvent nombreuses et inachevées, ne tenant ni d'un véritable desmosome, ni d'une "macula adherens"; mais les éléments intracellulaires (noyaux, cytoplasme, microfilaments, hémidesmosomes, membrane basale) sont identiques aux précédents (Fig. 9).

2. Immunofluorescence

Les prélèvements de tissus soumis à l'examen d'immunofluorescence avec les AAA sont nettement positifs (Fig. 10).

3. Conclusion

Les cellules que nous venons de décrire ont toutes les caractéristiques du myofibroblaste⁷⁶. Le monomorphisme cellulaire que nous observons en microscopie optique est confirmé par l'ultrastructure; il faut souligner la rareté, pour ne pas dire l'absence, des fibroblastes classiques. Les résultats de l'immunofluorescence prouvent l'authenticité de ces myofibroblastes.

DISCUSSION

A l'autopsie de notre cas, le premier diagnostic évoqué était celui d'un mésothéliome diffus en raison de l'engainement pulmonaire. La mise en évidence en ultrastructure de myofibroblastes - à l'exclusion de tout élément



Figure 7.- Périphérie pulmonaire. Cellules allongées dispersées dans une trame de collagène, renfermant des noyaux à plis profonds et contenant du réticulum endoplasmique rugueux (RE = citernes). Jonction intercellulaire (flèche). Filaments intracytoplasmiques (F) (x 15'090).

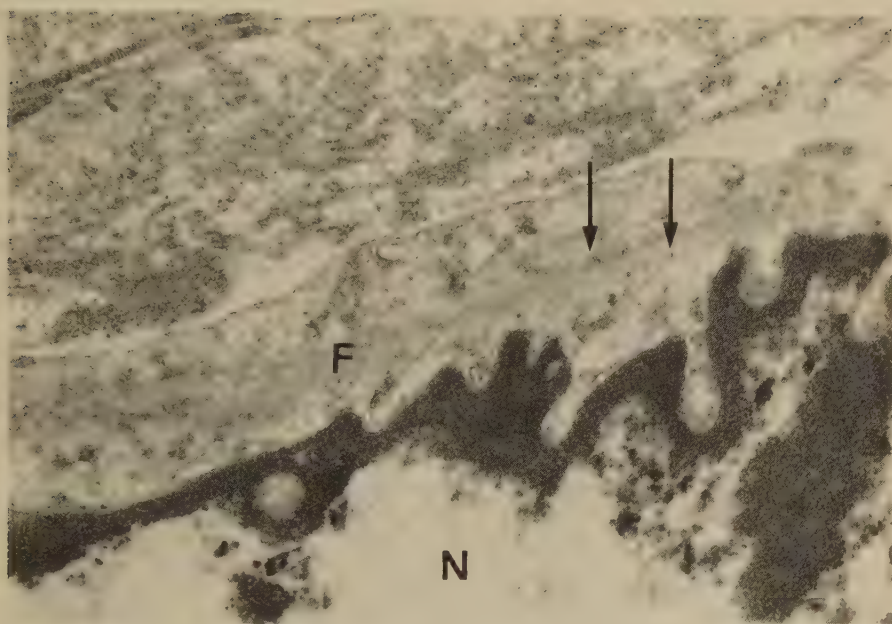


Figure 8.- Foie. Noyau striaturé (N), microfilaments intracytoplasmiques (F), corps denses intrafilamenteux (flèches) (x 43'090).

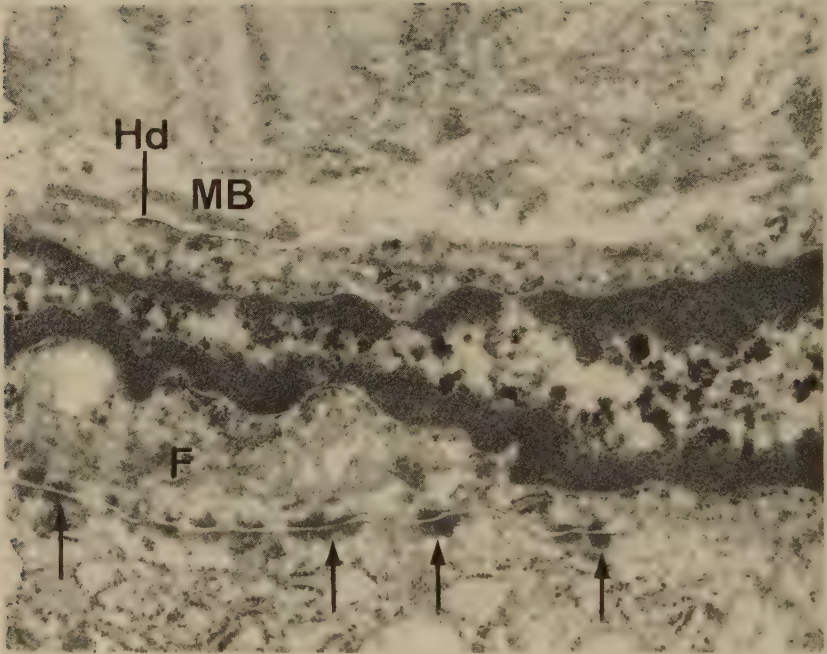


Figure 9.- Foie. Microfilaments intracytoplasmiques (F), hémidesmosome (Hd), membrane basale (MB), jonctions cellulaires (flèches) (x 27'090).

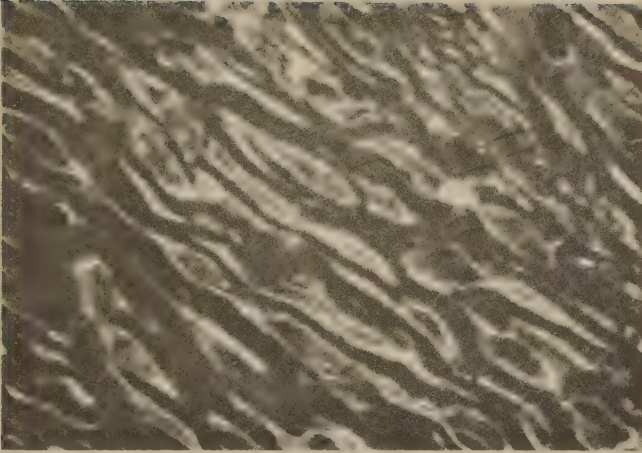


Figure 10.- Examen en immunofluorescence d'un échantillon de tissu pathologique avec les AAA (coloration directe) : la coloration est positive dans le cytoplasme.

mésothélial -, écarte ce diagnostic. Alors que les microfilaments et bien d'autres caractéristiques lui ont été reconnus^{15,87,97}, les myofibroblastes n'ont jamais été décrits dans le mésothéliome. Les conditions dans lesquelles les myofibroblastes ont été mentionnés jusqu'à maintenant sont de rares fibrosarcomes^{10,86} et une majorité de processus fibroblastiques bénins, tous d'origine purement conjonctive^{6,22,24,58,75,79,86,98,99}.

En microscopie optique, notre tissu est constitué d'une trame fibrocollagène homogène; remarquable par son monomorphisme cellulaire, l'abondante production de collagène, son caractère avasculaire, et ses plages de hyalinisation, ce tissu se distingue déjà d'un fibrosarcome. Selon les critères de Stout et Lattes, il se place histologiquement dans la catégorie des fibromatoses^{90,91}. La présence de myofibroblastes typiques - identiques à ceux des fibromatoses rétractiles^{22,24,58} et des fibromatoses bénignes^{79,98,99} - renforce cette impression. Parmi les fibromatoses bénignes, le type desmoïde pourrait être envisagé au vu de l'infiltration de la paroi thoracique³¹ (cela avait été le cas lors de la biopsie chirurgicale pratiquée du vivant de la patiente) et de la présence des myofibroblastes⁸⁶. Or d'une part nous n'avons pas la preuve que le point de départ soit la musculature costale (à partir d'un certain stade de croissance, une tumeur pleurale peut également s'accompagner d'une infiltration de cette musculature^{32,72}; dans notre cas, le processus macroscopiquement le plus significatif se situe au niveau de la plèvre). D'autre part ces tumeurs sont bénignes; elles peuvent récidiver⁸³ mais ne se propagent que localement^{85,90,91}. Il n'est donc pas possible de retenir le diagnostic de tumeur desmoïde. Parmi les fibromatoses, le type dit agressif^{52,81} tient sa dénomination d'une tendance marquée à la récurrence et à la propagation locale, mais aussi à un développement rapide; bien qu'il représente une entité isolée, il peut s'appliquer à des tumeurs desmoïdes ou à des fibromatoses congénitales par exemple, lorsque l'évolution le suggère. Récemment et pour la première fois, des auteurs rapportent la description de myofibroblastes dans deux fibromatoses agressives de la région thyroïdienne⁷⁹.

Deux publications seulement décrivent à ce jour le myofibroblaste comme cellule principale d'un fibrosarcome^{10,86}. Ces cellules peuvent constituer jusqu'à 75% de la population néoplasique totale; d'autres types de cellules leur sont toujours associés, histiocytes, cellules indifférenciées et fibroblastes. Les caractéristiques optiques du fibrosarcome (pléiomorphisme

cellulaire, structure générale de type "herring bone" notamment) s'y retrouvent toujours. Ce n'est pas le cas dans notre tissu où, par ailleurs, le myofibroblaste est l'unique cellule rencontrée. A cet égard, une publication récente mentionnant une tumeur localisée constituée exclusivement de myofibroblastes⁹⁶ comme dans la fasciite nodulaire⁹⁸ est intéressante : le diagnostic de sarcome est finalement retenu en raison de la cellularité marquée, critère purement optique. La présence de myofibroblastes dans les tumeurs fibroblastiques tant bénignes que malignes illustre donc bien qu'au niveau de l'ultrastructure la frontière entre ces deux processus n'est pas appréciable en dehors du contexte général, histologique en particulier. Dans notre cas également nous allons relever qu'un élément décisif apparaît en microscopie optique, indépendamment des résultats de l'ultrastructure.

Histologiquement la caractéristique la plus surprenante est le comportement locorégional de notre tissu pathologique, le rapprochant de la fibrosclérose multifocale, voire de la sclérodermie. Excepté l'absence d'éléments inflammatoires, le processus est similaire : même si un éventuel point de départ pleural est suggéré macroscopiquement, tout porte à croire qu'on assiste à un phénomène systémique. Les structures préexistantes du conjonctif sont presque toutes concernées : plèvre^{7,14,82} et septums pulmonaires^{7,14,69}, septums pancréatiques³, espaces portes³⁶, travées spléniques⁸², thyroïde⁵⁷, vaisseaux^{8,57,70}, péricarde⁸², tissu adipeux péricurrénal⁸². En quelques endroits du pancréas apparaît une image frappante sous la forme de travées collagène épaissies d'où partent des "coulées" fibrocellulaires inexpliquées. L'invasion vasculaire fibreuse respecte les structures élastiques et ne s'accompagne d'aucun épiphénomène même en obstruant totalement la lumière^{3,8,57,70,82}. A travers toutes ces particularités, faut-il discerner la genèse incontrôlée de myofibroblastes sur un désordre préexistant du conjonctif ?

La fibrosclérose multifocale comprend plusieurs variétés morphologiques^{11,57,95} : la fibrose rétropéritonéale idiopathique (maladie d'Ormond), la fibrose médiastinale, la thyroïdite de Riedel, la cholangite sclérosante et la pseudotumeur de l'orbite. Beaucoup d'hypothèses quant à son étiologie ont été avancées incriminant pour la plupart une pathologie des principaux dérivés du mésoblaste (tissu conjonctif et vaisseaux^{36,42}, tissu adipeux⁷) ce qui cadre avec les manifestations plurifocales de cette affection et n'exclut pas un mécanisme de base autoimmun^{40,50}. L'association de la

fibrosclérose multifocale avec certaines collagénoses a été relevée^{50,69}, ainsi qu'avec les fibromatoses rétractiles⁹⁵. En microscopie optique, la prolifération fibrocellulaire dense avait motivé Stout et Lattes à l'inclure dans les tumeurs fibreuses du tissu mou⁹¹. Sa tendance à l'invasion locorégionale - sans destruction marquée - est importante. Au niveau des vaisseaux les structures préexistantes du conjonctif sont indemnes même après obstruction^{3,8,57,82}. L'inflammation d'accompagnement, assimilée à une sorte de tissu de granulation, lui est spécifique mais inexpliquée^{36,57}. En l'absence d'étude en ultrastructure, il n'est pas possible de savoir si les myofibroblastes sont associés ou non à la fibrosclérose multifocale.

Proche par certains aspects de la fibrosclérose multifocale, notre fibromatose laisse l'impression d'un état hyperréactionnel final inexpliqué. La mise en évidence en ultrastructure de jonctions cellulaires caricaturales, témoins d'une spécialisation primitive inachevée, en est un exemple frappant de même que la synthèse désordonnée de collagène^{5,49}. Nous n'estimons pas que la radiothérapie ait été d'une quelconque influence^{83,99}, car elle a été instaurée peu avant le décès et alors que la "dissémination" avait déjà été prouvée par la clinique et les examens. Malgré tous ces aspects particuliers - affinité diffuse pour le collagène préexistant, envahissement non destructif des structures vasculaires - et non décrits dans les fibrosarcomes^{86,91} (et les mésothéliomes⁸⁷), la ressemblance avec une propagation métastatique reste troublante.

Devant l'ampleur du processus en cause, il faut souligner la présence des myofilaments d'acto-myosine et se reporter aux travaux récents illustrant le rôle potentiel des protéines contractiles dans l'infiltration tumorale²⁹. Ce rôle n'est probablement pas négligeable étant donné la différence de contenu de ces protéines entre les tissus tumoraux étudiés et les cellules normales correspondantes. L'importance des protéines contractiles a été soulignée dans d'autres conditions : fibromatoses rétractiles^{22,24,58}, tissu de granulation^{23,28,38,76}, régression spontanée d'hamartomes congénitaux⁶, régénération hépatique²⁶, cellules intersticielles pulmonaires contractiles⁴¹, cellules endothéliales aortiques dans les premiers stades de l'hypertension expérimentale²⁷, mouvements ciliaires trachéo-bronchiques⁷¹. Dans les néoplasies les protéines contractiles représentent incontestablement un signe de mouvement cellulaire même si celui-ci n'est pas encore clairement interprétable⁹².

Leur présence dans notre cas pourrait contribuer à expliquer pourquoi le comportement final n'est pas celui prédit par l'histologie pourtant typique d'une fibromatose bénigne.

L'évolution de notre cas - comme celle des deux fibromatoses agressives rapportées dans la littérature⁷⁹ - infirme l'hypothèse selon laquelle les processus renfermant une proportion élevée de myofibroblastes seraient les mieux différenciés et d'un pronostic favorable⁹⁶. Il n'y a toutefois aucune explication au fait que la cinétique de croissance puisse être si différente d'une tumeur myofibroblastique (fasciite nodulaire⁹⁸) à une autre (fibromatose agressive⁷⁹, sarcome⁹⁶). A propos de l'étiologie des myofibroblastes observés, nous ne retrouvons pas la composante inflammatoire ou traumatique que plusieurs auteurs ont évoquée^{79,98}.

En l'absence de caractères histologiques malins et étant donné les arguments en faveur d'une étiologie pluricentrique, nous justifions l'appellation de fibromatose multifocale agressive à myofibroblastes et en relevons le caractère inhabituel.

RESUME

Une étude en ultrastructure et en immunofluorescence d'un cas d'autopsie macroscopiquement compatible avec un mésothéliome diffus objective la présence de myofibroblastes comme cellules principales. L'histologie optique évoque une fibromatose bénigne alors que l'aspect généralisé est d'apparence maligne. Plusieurs arguments suggèrent une relation étroite avec le conjonctif préexistant et les vaisseaux, non sans analogie avec la fibrosclérose multifocale. Cette étude décrit une fibromatose multifocale agressive à myofibroblastes dont on ne connaît apparemment pas d'équivalent dans la littérature.

SUMMARY

An electron microscopic and immunofluorescent study of a case showing at autopsy some characteristics of a diffuse mesothelioma, confirms that myofibroblasts are main cellular components. At light microscopic examination,

the tissue has the feature of a benign fibromatosis whereas the generalized dissemination suggests a malignant process. Many elements show a close relationship between the pathologic tissue and preexisting connection tissue and vessels; this relationship is similar to what is observed during multifocal fibromatosis. In conclusion, this study describes an aggressive multifocal fibromatosis with myofibroblasts. As far as we know, no similar report has been made up to now in the literature.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN, P.W.: Nodular fasciitis. *Pathol.* 4: 9-26 (1972).
2. ALLISON, A.C.: The role of microfilaments and microtubules in cell movement, endocytosis and exocytosis. In: "Locomotion of tissues cells", Ciba Foundation Symposium, Excerpta Medica, Ass. Scient. Publishers, Amsterdam, 1973, pp. 109-143.
3. BAERT, L., HANS, J.P. & TANGUE, W.: Fibrose rétropéritonéale idiopathique associée à une fibrose médiastinale. *Ann. Urol.* 4: 241-247 (1970).
4. BARRETT, N.R.: The pleura. *Thorax* 25: 515-524 (1970).
5. BEAULIEU, A. & MENARD, H.: Sclérodémie, Quid ? *Union Med. Can.* 105: 510-514 (1976).
6. BENJAMIN, S.P., MERCER, R.D. & HAWK, W.A.: Myofibroblastic contraction in spontaneous regression of multiple congenital mesenchymal hamartomas. *Cancer* 40: 2343-2352 (1977).
7. BEYELER, S.: Fibrosclérose multifocale. *Schweiz. med. Wschr.* 108: 1141-1151 (1978).
8. CAMBELL, P.M. & LEROY, E.C.: Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis. *Sem. Arth. Rheum.* 4: 351-368 (1975).
9. CHERNOW, B. & SAHN, S.A.: Carcinomatous involvement of the pleura. *Am. J. Med.* 63: 695-702 (1977).
10. CHURG, A.M. & KAHN, L.B.: Myofibroblasts and related cells in malignant fibrous and fibrohistiocytic tumors. *Hum. Pathol.* 8: 205-218 (1977).
11. COMINGS, D.E., SKUBI, K.B., VAN EYES, J. & MOTULSKY, A.G.: Familial multifocal fibrosclerosis. *Ann. Intern. Med.* 66: 884-892 (1967).
12. COOPER, D.: Malignant mesothelioma invading the spinal canal. *Postgrad. Med. J.* 50: 718-723 (1974).
13. CROCKER, D.J. & MURAD, T.M.: Ultrastructure of fibrosarcoma in a male breast. *Cancer* 23: 891-899 (1969).
14. D'ANGELO, W.A., FRIES, J.F., MASI, A.T. & SHULMAN, L.E.: Pathologic observations in systemic sclerosis. *Am. J. Med.* 46: 428-440 (1969).
15. DAVIS, J.M.G.: Ultrastructure of human mesotheliomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 52: 1715-1725 (1974).
16. DURHAM, A.C.H.: A unified theory of the control of actin and myosin in nonmuscle movements. *Cell* 2: 123-136 (1974).

17. ENGELMANN, C.: Umschriebene primäre Pleuratumoren. Zentralbl. Chir. 99: 136-145 (1974).
18. FAMILUSI, J.B., NOTTIDGE, V.A., ANTIA, A.U. & ATTAH, E.B.: Congenital generalized fibromatosis. Am. J. Dis. Child. 130: 1215-1217 (1976).
19. FU, Y.S., GABBIANI, G., KAYE, G.I. & LATTES, R.: Malignant soft tissue tumors of probable histiocytic origin (malignant fibrous histiocytomas): general considerations and electron microscopic and tissue culture studies. Cancer 35: 176-198 (1975).
20. GABBIANI, G., RYAN, G.B. & MAJNO, G.: Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. Experientia Basel, 27: 549-550 (1971).
21. GABBIANI, G., KAYE, G.I., LATTES, R. & MAJNO, G.: Synovial sarcoma. Electron microscopic study of a typical case. Cancer 28: 1031-1039 (1971).
22. GABBIANI, G. & MAJNO, G.: Dupuytren's contracture: fibroblast contraction? Am. J. Pathol. 66: 131-146 (1972).
23. GABBIANI, G., HIRSCHL, B.J., RYAN, G.B., STATKOV, P.R. & MAJNO, G.: Granulation tissue as a contractile organ. A study of structure and function. J. exp. Med. 135: 719-734 (1972).
24. GABBIANI, G., MAJNO, G. & RYAN, G.B.: The fibroblast as a contractile cell: the myofibroblast. In: Pikkarainen, J. & Kulonen, E. (Eds): "Biology of the Fibroblast", Sigrid Jusélius Foundation Symposium, Academic Press, New York, 1973, pp. 139-154.
25. GABBIANI, G., RYAN, G.B., LAMELIN, J.P., VASSALLI, P., MAJNO, G., BOUVIER, C., CRUCHAUD, A. & LÜSCHER, E.F.: Human smooth muscle autoantibody. Its identification as antiactin antibody and a study of its binding to "nonmuscular" cells. Am. J. Pathol. 72: 473-484 (1973).
26. GABBIANI, G. & RYAN, G.B.: Development of a contractile apparatus in epithelial cells during epidermal and liver regeneration. J. Submicr. Cytol. 6: 143-157 (1974).
27. GABBIANI, G., BADONNEL, M.-C. & RONA, G.: Cytoplasmic contractile apparatus in aortic endothelial cells of hypertensive rats. Lab. Invest. 32: 227-234 (1975).
28. GABBIANI, G., LE LOUS, M., BAILEY, A.J., BAZIN, S. & DELAUNAY, A.: Collagen and myofibroblasts of granulation tissue. A chemical, ultrastructural and immunologic study. Virchows Arch. B Cell Path. 21: 133-145 (1976).

29. GABBIANI, G., CSANK-BRASSERT, J., SCHNEEBERGER, J.-C., KAPINCI, Y., TRENCH, P. & HOLBOROW, E.J.: Contractile proteins in human cancer cells. Immunofluorescent and electron microscopic study. *Am. J. Pathol.* 83: 457-468 (1976).
30. GARTMANN, G.: Die chronische fibrosierende idiopathische Pleuritis. *Schweiz. Med. Wschr.* 101: 1367-1373 (1971).
31. GATCHELL, F.G., CLAGETT, D.T. & McDONALD, J.R.: Desmoid tumor of intercostal muscles and thoracic wall. *J. Thoracic Surg.* 34: 184-189 (1957).
32. GODWIN, M.C.: Diffuse mesotheliomas. With comment on their relation to localized fibrous mesotheliomas. *Cancer* 10: 298-319 (1957).
33. GONZALES-CRUSSI, F.: Ultrastructure of congenital fibrosarcoma. *Cancer* 26: 1289-1299 (1970).
34. GUCCION, J.G. & ROSEN, S.H.: Bronchopulmonary leiomyosarcoma and fibrosarcoma. *Cancer* 30: 836-847 (1972).
35. HARWOOD, T.R., GRACEY, D.R. & YOKOO, H.: Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. A variant of peripheral lung cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 65: 159-167 (1976).
36. HELLSTROM, H.R. & PEREZ-STABLE, E.D.: Retroperitoneal fibrosis with disseminated vasculitis and intra-hepatic sclerosing cholangitis. *Am. J. Med.* 40: 184-187 (1966).
37. HERNANDEZ, F.J. & FERNANDEZ, B.B.: Localized fibrous tumors of pleura: a light and electron microscopic study. *Cancer* 34: 1667-1674 (1974).
38. HIRSCHEL, B.J., GABBIANI, G., RYAN, G.B. & MAJNO, G.: Fibroblasts of granulation tissue: Immunofluorescent staining with antismooth muscle serum. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 138: 466-469 (1971).
39. JACOBIEC, F.A. & TANNEBAUM, M.: The ultrastructure of orbital fibrosarcoma. *Am. J. Ophthalmol.* 77: 899-917 (1974).
40. HYWEL JONES, J., ROSS, E.J., MATZ, L.R., EDWARDS, D. & DAVIES, D.R.: Retroperitoneal fibrosis. *Am. J. Med.* 48: 203-208 (1970).
41. KAPINCI, Y., ASSIMACOPOULOS, A., IRLE, C., ZWAHLEN, A. & GABBIANI, G.: "Contractile interstitial cells": a possible regulator of ventilation/perfusion ratio? Ultrastructural, immunofluorescence and in vitro studies. *J. Cell Biol.* 60: 375-392 (1974).
42. KAY, R.G.: Retroperitoneal vasculitis with perivascular fibrosis. *Brit. J. Urol.* 35: 284-292 (1963).
43. KAY, S. & SILVERBERG, S.G.: Ultrastructural studies of a malignant fibrous mesothelioma of the pleura. *Arch. Path.* 92: 449-455 (1971).

44. KEMPSON, R.L. & KYRIAKOS, M.: Fibroxanthosarcoma of the soft tissues. A type of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 29: 961-976 (1972).
45. LAGIER, R. & RUTISHAUSER, E.: Anatomie pathologie et pathogénie de la maladie de Dupuytren. *Presse Méd.* 64: 1212-1216 (1956).
46. LAGIER, R. & MORONG, E.: Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la maladie de Ledderhose (épaississement de l'aponévrose plantaire). *Presse Méd.* 66: 106-109 (1958).
47. LAGIER, R. & MEINECKE, R.: Pathology of "Knuckle Pads". *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 365: 185-191 (1975).
48. LEGHA, S.L. & MUGGIA, F.M.: Pleural mesothelioma: clinical features and therapeutic implications. *Ann. Int. Med.* 87: 613-621 (1977).
49. LEROY, E.C.: Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro. A possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblast. *J. Clin. Invest.* 54: 880-889 (1974).
50. LIPMAN, R.L., JOHNSON, B., BERG, G. & SHAPIRO, A.P.: Idiopathic retroperitoneal fibrosis and probable systemic lupus erythematosus. *J. Am. Med. Ass.* 196: 1022-1024 (1966).
51. LULENSKI, G.C., PIFARRE, R. & NEVILLE, W.E.: Rapid growth of a pleural mesothelioma. *Chest* 59: 230-232 (1971).
52. MACKENZIE, D.M.: The fibromatoses: a clinico-pathological concept. *Brit. Med. J.* 4: 277-281 (1972).
53. MADANI, M.A., SCHWARTZ, H.F. & GERSHON, N.R.: Fibroma of pleura: a case report. *Can. J. Surg.* 16: 376-378 (1973).
54. MAJNO, G., GABBIANI, G., HIRSCHL, B.J., RYAN, G.B. & STATKOV, P.R.: Contraction of granulation tissue in vitro: similarity to smooth muscle. *Science* 173: 548-550 (1971).
55. MAKELA, V., MATTILA, S. & MAKINEN, J.: Plasma cell granuloma (histiocytoma) of the lung and pleura. *Acta Path. Microbiol. Scand. A* 80: 634-640 (1972).
56. MEYER, P.C.: Metastatic carcinoma of the pleura. *Thorax* 21: 437-443 (1966).
57. MEYER, S. & HAUSMAN, R.: Occlusive phlebitis in multifocal fibrosclerosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 65: 274-283 (1976).
58. MONTANDON, D. & TUCHSCHMID, D.: Maladie de La Peyronie. *Med. Hyg.* 1216: 1769-1771 (1976).
59. MONTANDON, D., D'ANDIRAN, G. & GABBIANI, G.: The mechanism of wound contraction and epithelialization. *Clin. Plast. Surg.* 4: 325-346 (1977).

60. OCHS, C.W. & SMITH, J.P.: Chronic pleural thickening: some observations on cause and pathogenesis. *Military Med.* 141: 77-81 (1976).
61. DELS, H.C., HARRISSON, E.G., CARR, D.T. & BERNATZ, P.E.: Diffuse malignant mesothelioma of the pleura: a review of 37 cases. *Chest* 60: 564-570 (1971).
62. OSAMURA, R.Y.: Ultrastructure of localized fibrous mesothelioma of the pleura. *Cancer* 39: 139-142 (1977).
63. OZZELLO, L.: Electron microscopic study of functional and dysfunctional human mammary glands. *J. Invest. Dermatol.* 63: 19-26 (1974).
64. OZZELLO, L. & HAMELS, J.: The histiocytic nature of dermatofibrosarcoma protuberans. Tissue culture and electron microscopic study. *Am. J. Clin. Pathol.* 65: 136-148 (1976).
65. PERSAUD, V., BATESON, E.M. & BANKAY, C.D.: Pleural mesothelioma associated with massive hepatic calcification and unusual metastases. *Cancer* 26: 920-928 (1970).
66. POLLARD, T.D. & WEIHING, R.R.: Cytoplasmic actin and myosin and cell movement. In: Fassman, G.D. (Ed): "CRC Critical Review of Biochemistry", Vol. 2, Chemical Rubber Company, Cleveland, 1974, pp. 1-65.
67. PRICE, E.B., SILLIPHANT, W.M. & SHUMAN, R.: Nodular fasciitis: a clinicopathologic analysis of 65 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 53: 122-136 (1961).
68. PRITCHARD, D.J., SOULE, E.H., TAYLOR, W.P. & IVINS, J.C.: Fibrosarcoma: a clinico-pathological study of 199 tumors of the soft tissues of the extremities and trunk. *Cancer* 33: 888-897 (1974).
69. QUE, G.S. & MANDEMA, E.: A case of idiopathic retroperitoneal fibrosis presenting as a systemic collagen disease. *Am. J. Med.* 36: 320-329 (1964).
70. REED, W.G., STINELY, R.W.: Massive periaortic and periarterial fibrosis. *New Engl. J. Med.* 261: 320-323 (1959).
71. REVERDIN, N.: Le rôle de l'actine dans le mouvement ciliaire de l'épithélium trachéo-bronchique. Thèse No 3490, Médecine & Hygiène, Genève, 1976.
72. ROBERTS, G.H.: Diffuse pleural mesothelioma. *Brit. J. Dis. Chest* 64: 201-211 (1970).
73. RÜTTNER, J.R., EIDENBENZ, H. & WÜST, W.: Pleuramesotheliome in Zürich. *Schweiz. Med. Wschr.* 104: 340-345 (1974).
74. RYAN, G.B., GROBET, J. & MAJNO, G.: Mesothelial injury and recovery. *Am. J. Pathol.* 71: 93-112 (1973).
75. RYAN, G.B., CLIFF, W.J., GABBIANI, G., IRLE, C., STATKOV, P.R. & MAJNO, G.: Myofibroblasts in an avascular fibrous tissue. *Lab. Invest.* 29: 197-206 (1973).

76. RYAN, G.B., CLIFF, W.J., GABBIANI, G., IRLE, C., MONTANDON, D., STATKOV, P.R. & MAJNO, G.: Myofibroblasts in human granulation tissue. *Hum. Path.* 5: 55-6 (1974).
77. SCATTINI, C.M. & ORSI, A.: Multiple bilateral fibromas of the pleura. *Thorax* 28: 782-787 (1973).
78. SCHNITZLER, L., VERRET, J.L., VARLET, P.H., GINIES, J.L. & ARMAND, B.: Fibromatose congénitale généralisée. *Med. Hyg.* 36: 1600-1605 (1978).
79. SCHWARZMÜLLER, B. & HOFSTÄDTER, F.: Fibromatose des Schilddrüsenregion. Eine elektronenmikroskopische und enzymhistochemische Studie. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 377: 145-155 (1978).
80. SHABANAH, F.H. & SAYEGH, S.F.: Solitary (localized) pleural mesothelioma. *Chest* 60: 558-563 (1971).
81. SHIRA, R.B.: Aggressive (juvenile) fibromatosis. *Oral Surg.* 43: 651-657 (1977).
82. SIBILLE, P. & DUSTIN, P.: Scléro-granulomatose médiastinale et péritonéale (syndrome d'Ormond). Mort par thrombose de l'artère sous-clavière. *Ann. Anat. Path.* 16: 115-132 (1971).
83. SOULE, E.H. & SCANLON, P.W.: Fibrosarcoma arising in an extra-abdominal desmoid tumor: report of case. *Mayo Clin. Proc.* 43: 313-326 (1962).
84. SOULE, E.H. & ENRIQUEZ, P.: Atypical fibrous histiocytoma, malignant fibrous histiocytoma, malignant histiocytoma, and epitheloid sarcoma. *Cancer* 30: 121-143 (1972).
85. STEINITZ, F.S. & POPPER, H.L.: Desmoid tumor of abdominal wall infiltrating splenic flexure of the colon. *J. Am. Med. Ass.* 176: 610-612 (1961).
86. STILLER, D. & KATENKAMP, D.: Cellular features in desmoid fibromatosis and well-differentiated fibrosarcomas. An electron microscopic study. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 369: 155-164 (1975).
87. STOEßNER, P., MIECH, G., SENDEL, A. & WITZ, J.P.: Notions d'ultrastructure pleurale, II - les mésothéliomes. *Presse Méd.* 78: 1403-1408 (1970).
88. STOUT, A.P.: Fibrosarcoma, the malignant tumor of fibroblasts. *Cancer* 1: 30-63 (1948).
89. STOUT, A.P.: Juvenile fibromatoses. *Cancer* 7: 953-978 (1954).
90. STOUT, A.P.: Fibrous tumors of the soft tissues. *Minnesota Med.* 43: 455-459 (1960).

91. STOUT, A.P. & LATTES, R.: "Tumors of the Soft Tissues". In: Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 1, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1967.
92. STRAULI, P. & WEISS, L.: Cell locomotion and tumor penetration. *Europ. J. Cancer* 13: 1-12 (1977).
93. SUZUKI, Y., CHURG, J. & KANNERSTEIN, M.: Ultrastructure of human malignant diffuse mesothelioma. *Am. J. Pathol.* 85: 241-262 (1976).
94. THEROS, E.G. & FEIGIN, D.S.: Pleural tumors and pulmonary tumors: differential diagnosis. *Semin. Roentgen.* 12: 239-247 (1977).
95. ULLMANN, A.S. & DACSO, M.R.: Multifocal idiopathic fibromatosis. *Dis. Chest* 53: 656-659 (1968).
96. VASUDEV, K.S. & HARRIS, M.: A sarcoma of myofibroblasts. An ultrastructural study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 102: 185-188 (1978).
97. WANG, N.S.: Electron microscopy in the diagnosis of pleural mesotheliomas. *Cancer* 31: 1046-1054 (1973).
98. WIRMAN, J.A.: Nodular fasciitis, a lesion of myofibroblasts. An ultrastructural study. *Cancer* 38: 2378-2389 (1976).
99. WOYKE, S., DOMAGALA, W., OLSZEWSKI, W. & KORABIEC, M.: Pseudosarcoma of the skin. An electron microscopic study and comparison with the fine structure of the spindle-cell variant of squamous carcinoma. *Cancer* 33: 970-980 (1974).

